



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | |
|--|---|--|
| (51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 38/55 // (A61K 38/55, 31:405) | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 99/25374 (43) Date de publication internationale: 27 mai 1999 (27.05.99) |
| (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00411 (22) Date de dépôt international: 3 mars 1998 (03.03.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/14485 19 novembre 1997 (19.11.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ADIR ET COMPAGNIE [FR/FR]; 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GUEZ, David [FR/FR]; 38, avenue du Roule, F-92200 Neuilly sur Seine (FR). SCHIAVI, Pierre [FR/FR]; 3, rue des Alouettes, F-92000 Nanterre (FR). LEVY, Bernard [FR/FR]; 7, rue Guy Patin, F-75010 Paris (FR). (74) Représentant commun: ADIR ET COMPAGNIE; 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR). | (81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, HU, JP, MX, NO, NZ, PL, US, brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> | |
| <p>(54) Title: COMBINATION OF HYPERTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR WITH A DIURETIC FOR TREATING MICROCIRCULATION DISORDERS</p> <p>(54) Titre: COMBINAISON D'UN INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE ET D'UN DIURETIQUE POUR LE TRAITEMENT DES DESORDRES MICROCIRCULATOIRES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns the use of a combination of the hypertensin converting enzyme inhibitor (IEC) with a diuretic to obtain pharmaceutical compositions for treating arteriolo-capillary microcirculation disorders.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne l'utilisation d'une combinaison d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et d'un diurétique pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des désordres microcirculatoires artériolo-capillaires.</p> | | |

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

| | | | | | | | |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie | ES | Espagne | LS | Lesotho | SI | Slovénie |
| AM | Arménie | FI | Finlande | LT | Lituanie | SK | Slovaquie |
| AT | Autriche | FR | France | LU | Luxembourg | SN | Sénégal |
| AU | Australie | GA | Gabon | LV | Lettonie | SZ | Swaziland |
| AZ | Azerbaïdjan | GB | Royaume-Uni | MC | Monaco | TD | Tchad |
| BA | Bosnie-Herzégovine | GE | Géorgie | MD | République de Moldova | TG | Togo |
| BB | Barbade | GH | Ghana | MG | Madagascar | TJ | Tadjikistan |
| BE | Belgique | GN | Guinée | MK | Ex-République yougoslave de Macédoine | TM | Turkménistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Grèce | ML | Mali | TR | Turquie |
| BG | Bulgarie | HU | Hongrie | MN | Mongolie | TT | Trinité-et-Tobago |
| BJ | Bénin | IE | Irlande | MR | Mauritanie | UA | Ukraine |
| BR | Brésil | IL | Israël | MW | Malawi | UG | Ouganda |
| BY | Bélarus | IS | Islande | MX | Mexique | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada | IT | Italie | NE | Niger | UZ | Ouzbékistan |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon | NL | Pays-Bas | VN | Viet Nam |
| CG | Congo | KE | Kenya | NO | Norvège | YU | Yougoslavie |
| CH | Suisse | KG | Kirghizistan | NZ | Nouvelle-Zélande | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | République populaire démocratique de Corée | PL | Pologne | | |
| CM | Cameroon | KR | République de Corée | PT | Portugal | | |
| CN | Chine | KZ | Kazakhstan | RO | Roumanie | | |
| CU | Cuba | LC | Sainte-Lucie | RU | Fédération de Russie | | |
| CZ | République tchèque | LJ | Liechtenstein | SD | Soudan | | |
| DE | Allemagne | LK | Sri Lanka | SE | Suède | | |
| DK | Danemark | LR | Libéria | SG | Singapour | | |
| EE | Estonie | | | | | | |

COMBINAISON D'UN INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE ET D'UN DIURETIQUE
POUR LE TRAITEMENT DES DESORDRES MICROCIRCULATOIRES

La présente invention concerne l'utilisation d'une combinaison d'un inhibiteur de l'enzyme de
5 conversion de l'angiotensine (IEC) et d'un diurétique pour l'obtention de compositions
pharmaceutiques destinées au traitement des désordres microcirculatoires artériolo-capillaires.

On sait que la plupart des maladies vasculaires dégénératives, l'hypertension artérielle par
exemple (N.M. KAPLAN, "*Microvascular Rarefaction*", Clinical Hypertension 6th ed. Baltimore
Wilkinson et Wilkins, 1994, 86 ; A.S. GREENE et coll., "*Microvascular rarefaction and tissue*
10 *vascular resistance in hypertension*", Am J. Physiol., 1989, 256 (Heart Circ. Physiol., 25):H 126-
H 31 ; A.S. IZZARD et coll., "*Hypertension and the vasculature : arterioles and the myogenic*
response", J. Hypertens., 1995, 13:1-4 ; A.M. HEAGERTY et coll., "*Small artery structure in*
hypertension", Hypertension, 1993, 21:391-7), mais aussi les complications vasculaires de
certaines maladies métaboliques, le diabète sucré par exemple (G. REACH et coll., "*Causes et*
15 *mécanismes de la microangiopathie et de la neuropathie- "L'hypothèse glucose" et ses*
implications", In : G. Tchobroutsky, G. Slama, R. Assan, P. Freychet, Paris : Pradel, 1990, 448-
57), ou certaines dyslipidémies (J.F. TOOLE, "*Atherosclerosis*", Cerebrovascular disorders,
New York : Raven Press, 1984, 199-213), s'accompagnent d'altérations anatomiques et/ou
fonctionnelles de la microcirculation artériolo-capillaire (J.C.M.L. LE NOBLE et coll., "*A*
20 *functional morphometric study of the cremaster muscle microcirculation in young spontaneously*
hypertensive rats", J. Hypertens., 1990, 8:741-8 ; I.I.H. CHEN et coll., "*Microvascular*
rarefaction in spontaneously hypertensive rat cremaster muscle", Am. J. Physiol, 1981, 241:H
306-10).

Les altérations anatomiques et/ou fonctionnelles de la microcirculation artériolo-capillaire
25 peuvent prendre différents aspects, comme par exemple :

- une rarefaction artériolo-capillaire (P. GASSER, "*Nailfold microcirculation in normotensive
and essential hypertensive subjects as assessed by video-microscopy*", J. Hypertens., 1992,
1:83-6),

- un défaut de recrutement artériolo-capillaire (B.W. ZWEIFACH, "*Micropressure-flow relationships in a skeletal muscle of spontaneously hypertensive rats*", Hypertension, 1981, 3:601-14),
- et de façon plus générale, une inadaptation de la distribution du sang dans les tissus en fonction des besoins métaboliques, toute altération susceptible d'induire ou de pérenniser une hypoperfusion tissulaire, une ischémie, absolue ou relative (E. VICAUT, "*Hypertension and the microcirculation : a brief overview of experimental studies*", J. Hypertens., 1992, 10 suppl 5:S59-S68).

On sait également que les altérations anatomiques et/ou fonctionnelles de la microcirculation artériolo-capillaire sus décrites peuvent précéder, par exemple, l'élévation des chiffres tensionnels dans l'hypertension artérielle, créant pour certains un véritable cercle vicieux (A.J. ZWEIFLER et coll., "*Diminished finger pulse in borderline hypertension : evidence for early structural vascular abnormality*", Am. Heart J., 1982, 104:812-15 ; J.M. SULLIVAN et coll., "*Attenuation of the microcirculation in young patients with high - output borderline hypertension*", Hypertension, 1983, 5:844-51).

On sait enfin que de très nombreux facteurs sont impliqués à la fois dans la régulation de l'hémodynamique générale (débits, résistances, pressions...) et dans la régulation, ou plutôt l'adaptation, de la distribution du sang dans les tissus en fonction du contexte (hiérarchisation dépendant de la nature des organes...) et des besoins métaboliques du moment (M.J. MULVANY, "*The structure of the resistance vasculature in essential hypertension*", J. Hypertens., 1987, 5:129:H ; H.A.J. STRUIJKER BOUDIER et coll., "*The microcirculation and hypertension*", J. Hypertens., 1992, 10 (suppl. 7) :S147-S156).

De très nombreuses substances vaso-actives ont été identifiées, avec un intérêt tout particulier au cours de ces dernières années pour, à titre d'exemple, des substances d'origine ou à effet sur les fibres musculaires lisses et l'endothélium vasculaire (S. LAURENT et coll., "*Physiopathologie et pharmacologie du remodelage artériel dans l'hypertension artérielle*", La lettre du pharmacologue, 1997, 11:146-54 ; TADDEI et coll., "*Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans*", Hypertension, 1997, 29:736-43).

La complexité de ces différentes régulations, le nombre de facteurs mis en jeu, leur interactivité aujourd'hui mieux comprise nous ont conduit à proposer la combinaison de plusieurs médicaments directement ou indirectement vaso-actifs pour à la fois prévenir et traiter :

- d'une part, l'atteinte clinique, l'hypertension artérielle par exemple, lorsque l'élévation des chiffres tensionnels atteint, voire dépasse, les normes recommandées par la Communauté Scientifique Internationale ;
- d'autre part, son retentissement sur la perfusion tissulaire dans le cadre de désordres macro/microcirculatoires qui, on le sait, peuvent précéder, entretenir et aggraver l'entité clinique précédemment décrite à titre d'exemple (l'hypertension artérielle, mais aussi, par exemple, les complications vasculaires de certaines maladies métaboliques...) (H.A.J. STRULKER-BOUDIER et coll., "Assessment of the microcirculation in cardiovascular disease", Clin. Sci., 1996, 91:131-9).

10 L'action de différentes substances vaso-actives peut donc se compléter utilement, et fournir un effet thérapeutique amélioré pour le traitement de fond des maladies vasculaires dégénératives, voire pour la prévention des incidents et accidents qu'elles induisent.

On sait aussi que certains IEC ont un effet bénéfique sur la microcirculation artériolaire ou coronarienne, mais à aucun moment il n'a été démontré dans la littérature d'effet bénéfique sur l'unité fonctionnelle que représente une artériole et les capillaires adjacents.

Or, il a été montré, ce qui est l'objet de la présente invention, que la combinaison d'un IEC avec un diurétique, en dehors des propriétés connues de cette association, permettait de façon surprenante de corriger les désordres microcirculatoires à la fois au niveau artériolaire et capillaire alors qu'aucune propriété de cet ordre n'a jamais été ni décrite ni revendiquée dans les publications ou brevets antérieurs relatifs à des combinaisons, en particulier d'IEC et de diurétiques, aux IEC ou aux diurétiques.

Ce type de combinaison d'agents vaso-actifs trouve en plus son originalité dans le fait, en particulier, que chacun des constituants de la combinaison est le plus souvent utilisé à des doses faibles, généralement inférieures à celles utilisées dans chacun de leurs indications princeps.

25 Ce type d'association trouve donc son utilité dans l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles pour le traitement des désordres microcirculatoires artériolo-capillaires. Ces compositions peuvent donc être utilisées dans toutes les pathologies où des désordres microcirculatoires interviennent comme par exemple les maladies vasculaires dégénératives, l'hypertension

artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'ischémie cérébrale, les accidents coronariens, l'artérite des membres inférieurs, la prévention et le traitement des complications cardiovasculaires du diabète de type II, les rétinopathies, les néphropathies, etc... et cela en traitement principal ou secondaire.

Les IEC utilisables dans ces compositions sont, à titre non limitatif : le Perindopril, le Captopril, l'Enalapril, le Lisinopril, le Delapril, le Fosinopril, le Quinapril, le Ramipril, le Spirapril, l'Imidapril, le Trandolapril, le Benazepril, le Cilazapril et le Temocapril, et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les IEC préférés sont le Perindopril, le Captopril, l'Enalapril, le Lisinopril, le Benazepril, le Quinapril et le Delapril et leurs sels et plus spécialement le Perindopril et ses sels.

Les diurétiques utilisables dans ces compositions sont, à titre non limitatif : l'Indapamide, l'Hydrochlorothiazide, le Furosemide, l'Altizide, le Trichlorméthiazide, le Triflumethazide, le Bemetizide, le Cyclothiazide, le Methylclothiazide, l'Azosemide, le Chlorothiazide, le Butizide, le Bendrofluazide, le Cyclopenthiazide, le Benzchlortiazide, le Polythiazide, l'Hydroflumethazide, le Benzthiazide, l'Ethiazide, le Penflutazide, la Clopamide, la Ciclétamide ou le Pirétanide, et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les diurétiques préférés sont l'Indapamide et l'Hydrochlorothiazide et leurs sels et plus spécialement l'Indapamide et ses sels.

L'invention concerne donc plus préférentiellement l'utilisation d'une combinaison de l'inhibiteur d'enzyme de conversion Perindopril ou de l'un de ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable et du diurétique Indapamide pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des désordres microcirculatoires artériolo-capillaires.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention seront présentées sous des formes pharmaceutiques convenant pour l'administration par voie orale, parentérale et notamment intraveineuse, per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire, respiratoire et plus spécifiquement les comprimés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les glossettes, les capsules, les tablettes, les préparations injectables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La voie d'administration préférée est la voie orale et les compositions pharmaceutiques correspondantes permettant la libération instantanée ou différée des principes actifs.

Les compositions pharmaceutiques préférées sont les comprimés.

5 Dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention, les quantités d'IEC et de diurétique sont adaptées à la nature de ces principes actifs et leurs proportions relatives sont donc variables en fonction des principes actifs.

10 Lorsque l'IEC est le Perindopril sous forme de sel de tert-butylamine et que le diurétique est l'Indapamide, ces proportions sont respectivement comprises entre 65 et 85 % et entre 35 et 15 % de la masse totale des principes actifs et préférentiellement compris entre 70 et 80 % pour l'IEC et entre 30 et 20 % pour le diurétique.

Les pourcentages préférés pour cette combinaison sont 76 % de sel de tert-butylamine de Perindopril et 24 % d'Indapamide.

Les compositions selon l'invention, outre les principes actifs, contiennent un ou plusieurs véhicules ou excipients pharmaceutiquement acceptables.

15 Parmi les excipients pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les liants, les diluants, les délitants, les stabilisants, les conservateurs, les lubrifiants, les odorants, les aromatisants ou les édulcorants.

20 La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique et des traitements associés. Elle s'échelonne entre 1 et 50 mg selon la nature de l'IEC et entre 0,5 et 25 mg selon la nature du diurétique en une ou plusieurs prises par 24 heures.

Exemples de compositions pharmaceutiques selon l'invention. Les exemples sont données à titre non limitatif.

EXEMPLE 1 : Comprimés de Perindopril / Indapamide

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|-------------------------------------|----------------------|
| Perindopril, sel de tert-butylamine | 2 |
| Indapamide | 0,625 |
| Silice colloïdale hydrophobe | 0,25 |
| Lactose | 64,175 |
| Stéarate de magnésium | 0,45 |
| Cellulose microcristalline | 22,5 |
| Pour un comprimé terminé à | 90 |

EXEMPLE 2 :

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|-------------------------------------|----------------------|
| Perindopril, sel de tert-butylamine | 4 |
| Indapamide | 1,25 |
| Silice colloïdale hydrophobe | 0,25 |
| Lactose | 61,55 |
| Stéarate de magnésium | 0,45 |
| Cellulose microcristalline | 22,5 |
| Pour un comprimé terminé à | 90 |

EXEMPLE 3 :

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|---------------------|----------------------|
| Captopril | 50 |
| Hydrochlorothiazide | 25 |

EXEMPLE 4 :

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|---------------------|----------------------|
| Enalapril, maléate | 20 |
| Hydrochlorothiazide | 12,5 |

EXEMPLE 5 :

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|---------------------|----------------------|
| Lisinopril | 20 |
| Hydrochlorothiazide | 12,5 |

EXEMPLE 6 :

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|--------------------------|----------------------|
| Benazepril, chlorhydrate | 10 |
| Hydrochlorothiazide | 12,5 |

5 **EXEMPLE 7 :**

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|-------------------------|----------------------|
| Quinapril, chlorhydrate | 20 |
| Hydrochlorothiazide | 12,5 |

EXEMPLE 8 :

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|-------------------------------------|----------------------|
| Perindopril, sel de tert-butylamine | 2 |
| Hydrochlorothiazide | 12,5 |

EXEMPLE 9 :

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|-------------------------------------|----------------------|
| Perindopril, sel de tert-butylamine | 4 |
| Hydrochlorothiazide | 25 |

10

EXEMPLE 10 :

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|---------------------|----------------------|
| Captopril | 50 |
| Indapamide | 1,25 |

EXEMPLE 11 :

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|---------------------|----------------------|
| Enalapril, maléate | 20 |
| Indapamide | 1,25 |

EXEMPLE 12 :

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|---------------------|----------------------|
| Lisinopril | 20 |
| Indapamide | 1,25 |

5 **EXEMPLE 13 :**

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|--------------------------|----------------------|
| Benazépril, chlorhydrate | 10 |
| Indapamide | 1,25 |

EXEMPLE 14 :

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|-------------------------|----------------------|
| Quinapril, chlorhydrate | 20 |
| Indapamide | 1,25 |

EXEMPLE 15 :

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|-------------------------------------|----------------------|
| Perindopril, sel de tert-butylamine | 4 |
| Bendrofluazide | 5 |

10

EXEMPLE 16 :

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|---------------------|----------------------|
| Captopril | 50 |
| Bendrofluazide | 5 |

EXEMPLE 17 :

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|------------------------|----------------------|
| Delapril, chlorhydrate | 30 |
| Indapamide | 2,5 |

EXEMPLE 18 :

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|------------------------|----------------------|
| Delapril, chlorhydrate | 30 |
| Hydrochlorothiazide | 25 |

EXEMPLE 19 :

| <i>Constituants</i> | <i>Quantité (mg)</i> |
|---------------------|----------------------|
| Fosinopril | 10 |
| Hydrochlorothiazide | 25 |

Etude pharmacologique des compositions selon l'invention

Effets de la combinaison du sel de tert-butylamine de Perindopril (0,76 mg/kg/j, PO) + Indapamide (0,24 mg/kg/j, PO), chez le rat hypertendu réno-vasculaire 1R-1C :

Aspect hémodynamique et études de la densité artériolo-capillaire sous endocardique.

- 10 Des rats Wistar âgés de 8 semaines (n = 56 ; poids corporel = 200 g) ont subi dans un premier temps la pose d'un clip (diamètre 0,2 mm) sur l'artère rénale gauche et quatre jours plus tard, une néphrectomie controlatérale était effectuée. Une série de rats identiques (n = 13) a subi les mêmes interventions (anesthésie + chirurgie) mais sans sténose de l'artère rénale ni néphrectomie (groupe contrôle NT). Les rats Goldblatt 1R-1C ont reçu :
- 15 - soit une alimentation normale : groupe contrôle HT ;
- soit une alimentation contenant du sel de tert-butylamine de perindopril (0,76 mg/kg/jour) et de l'indapamide (0,24 mg/kg/jour) : groupe HT + combinaison.

Les effectifs de chaque groupe ont été ajustés, en tenant compte de la mortalité spécifique dans chaque groupe de manière à pouvoir analyser, après 4 semaines de traitement, au moins 9 animaux par groupe.

| | <i>Effectifs opérés</i> | <i>Analysés (survivants)</i> |
|--|-------------------------|------------------------------|
| Contrôle NT | 13 | 13 |
| Contrôle HT | 21 | 9 |
| HT + combinaison Perindopril-Indapamide | 18 | 10 |

Après 4 semaines de traitement, on enregistrait sous anesthésie les paramètres hémodynamiques (Table I), puis on prélevait le coeur pour analyse histomorphométrique quantitative.

La combinaison sel de Perindopril-Indapamide diminuait significativement la pression artérielle ($p < 0,01$). Les débit et fréquence cardiaques n'étaient pas modifiés par le traitement.

Le degré d'hypertrophie ventriculaire gauche (poids du VG/poids corporel) était significativement diminué par rapport au groupe contrôle HT ($p < 0,001$).

Tableau I

| | <i>Contrôle NT</i> | <i>Contrôle HT</i> | <i>HT + combinaison</i> |
|--|--------------------|--------------------|-----------------------------|
| Pressions artérielles systoliques (mmHg) | 138 ± 5 | 209 ± 12 | 110 ± 19 |
| Pressions artérielles diastolique (mmHg) | 110 ± 5 | 146 ± 11 | 79 ± 12 |
| Débit cardiaque (ml/min) | 59 ± 4 | 45 ± 4 | 63 ± 7 |
| Fréquence cardiaque (/min) | 486 ± 10 | 455 ± 19 | 496 ± 11 |
| Poids VG/Poids corporel (mg/g) | $2,1 \pm 0,1$ | $3,7 \pm 0,2$ | $2,2 \pm 0,2$ |

Densité capillaire sous endocardique dans la paroi du ventricule gauche

- 10 La densité capillaire était significativement diminuée dans le groupe contrôle HT par rapport au groupe contrôle NT ($p < 0,05$) et normalisée par la combinaison sel de Perindopril-Indapamide.

Densité artériolaire sous endocardique dans la paroi du ventricule gauche

Le nombre d'artéioles par mm^2 de surface sous endocardique était significativement augmenté dans le groupe contrôle HT ($p < 0,05$) et normalisé dans le groupe combinaison sel de Perindopril-

- 15 Indapamide.

Les résultats sont présentés dans le tableau II.

Tableau II

| <i>(n/mm²)</i> | <i>Contrôle NT</i> | <i>Contrôle HT</i> | <i>HT + Combinaison</i> |
|--|--------------------|--------------------|-----------------------------|
| Densité capillaire sous endocardique | 1030 ± 42 | 916 ± 39 | 1076 ± 41 |
| Densité artériolaire sous endocardique | 8,25 ± 0,46 | 10,51 ± 0,41 | 8,96 ± 0,63 |

On peut donc interpréter les données qui précèdent de la façon suivante :

- 5 - Il se confirme qu'il existe dans la plupart des maladies vasculaires dégénératives, ici dans l'hypertension artérielle, des altérations anatomiques et/ou fonctionnelles de la microcirculation artériolo-capillaire.
- Dans l'expérience ici réalisée, l'anomalie la plus nette concerne la densité capillaire fortement diminuée chez les hypertendus, et normalisée sous l'effet du "traitement" par la combinaison de
10 ces deux principes actifs.
- La part respective de l'effet de chacun des constituants de l'association sur les artérioles et les capillaires est, compte tenu des conditions de réalisation de l'expérience, difficile à définir. Il semble cependant que chacun des constituants ait un rôle à la fois sur la composante artériolaire et la composante capillaire de l'unité fonctionnelle microcirculatoire.
- 15 En conclusion, le fait de combiner le sel de Perindopril et l'Indapamide, dans les proportions 76-24 %, normalise les densités capillaire et artériolaire sous endocardiques, étudiées ici pour illustrer l'invention.

REVENDECATIONS

- 1/ Utilisation d'une combinaison d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'un diurétique pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des désordres microcirculatoires artériolo-capillaires.
- 5 2/ Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'inhibiteur d'enzyme de conversion est le Perindopril, le Captopril, l'Enalapril, le Lisinopril, le Delapril, le Fosinopril, le Quinapril, le Ramipril, le Spirapril, l'Imidapril, le Trandolapril, le Benazepril, le Cilazapril ou le Temocapril et que le diurétique est l'Indapamide, l'Hydrochlorothiazide, le Furosemide, l'Altizide, le Trichlorméthiazide, le Triflumethazide, le Bemetizide, le
10 Cyclothiazide, le Methylclothiazide, l'Azosemide, le Chlorothiazide, le Butizide, le Bendrofluazide, le Cyclopenthiazide, le Benzchlortriazide, le Polythiazide, l'Hydroflumethazide, le Benzthiazide, l'Ethiazide, le Penflutazide, la Clopamide, la Ciclétamide ou le Pirétanide,
ainsi que les sels d'addition de ces composés à un acide ou une base pharmaceutiquement
15 acceptable.
- 3/ Utilisation selon la revendication 2 caractérisée en ce que l'inhibiteur d'enzyme de conversion est le Perindopril, le Captopril, l'Enalapril, le Lisinopril, le Benazepril, le Quinapril ou le Delapril et que le diurétique est l'Indapamide ou l'Hydrochlorothiazide ainsi que les sels d'addition de ces composés à un acide ou à une base pharmaceutiquement
20 acceptable.
- 4/ Utilisation d'une combinaison de l'inhibiteur d'enzyme de conversion Perindopril ou de l'un de ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable et du diurétique Indapamide pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des désordres microcirculatoires artériolo-capillaires.
- 25 5/ Utilisation selon la revendication 4 caractérisée en ce que l'inhibiteur d'enzyme de conversion est le sel de tert-butylamine de Perindopril et que le diurétique est l'Indapamide.

- 6/ Utilisation selon la revendication 4 caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques renferment des quantités de sel de tert-butylamine de Perindopril et d'Indapamide respectivement comprises entre 65 et 85 % et entre 35 et 15 % de la masse totale des principes actifs.
- 5 7/ Utilisation selon la revendication 6 caractérisée en ce que ces quantités sont 76 % de sel de tert-butylamine de Perindopril et 24 % d'Indapamide.
- 8/ Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques se présentent sous la forme de comprimés.
- 10 9/ Utilisation selon la revendication 4 caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques se présentent sous la forme de comprimés.
- 10/ Composition pharmaceutique convenant pour l'utilisation selon la revendication 9 caractérisée en ce que le comprimé contient 2 mg de sel de tert-butylamine de Perindopril et 0,625 mg d'Indapamide ainsi que des excipients ou véhicules inertes non toxiques pharmaceutiquement acceptables.
- 15 11/ Composition pharmaceutique convenant pour l'utilisation selon la revendication 9 caractérisée en ce que le comprimé contient 4 mg de sel de tert-butylamine de Perindopril et 1,25 mg d'Indapamide ainsi que des excipients ou véhicules inertes non toxiques pharmaceutiquement acceptables.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In tional Application No

PCT/FR 98/00411

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K38/55 //(A61K38/55,31:405)

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| X | <p>DATABASE BIOSIS BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US LUCCIONI R ET AL: "An equivalence study of the safety and efficacy of a fixed-dose combination of perindopril with indapamide versus fixed-dose combinations of captopril with hydrochlorothiazide and enalapril with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension" XP002071800 see abstract & JOURNAL OF HYPERTENSION, 13 (12 PART 2). 1995. 1847-1851., ---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p> | 1-11 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 July 1998

Date of mailing of the international search report

29/07/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00411

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| X | <p>DATABASE BIOSIS BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US CHALMERS J ET AL: "Blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke: Rationale and design for PROGRESS" XP002071801 see abstract & JOURNAL OF HYPERTENSION, 14 (SUPPL. 2). 1996. S41-S46., ---</p> | 1-11 |
| X | <p>DATABASE BIOSIS BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US CHALMERS J ET AL: "Progress-perindopril protection against recurrent stroke study: Status in July 1996" XP002071802 see abstract & JOURNAL OF HYPERTENSION, 14 (SUPPL. 6). 1996. S47-S51., ---</p> | 1-11 |
| X | <p>DATABASE BIOSIS BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US NEAL B ET AL: "Blood pressure lowering in patients with cerebrovascular disease: Results of the PROGRESS (perindopril protection against recurrent stroke study) pilot phase" XP002071803 see abstract & CLINICAL AND EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY AND PHYSIOLOGY, 23 (5). 1996. 444-446., ---</p> | 1-11 |
| X | <p>DATABASE MEDLINE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US WHITLOCK G ET AL: "Blood pressure lowering for the prevention of cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. PROGRESS Management Committee. Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study." XP002071804 see abstract & CLIN EXP HYPERTENS, JUL-AUG 1997, 19 (5-6) P843-55, UNITED STATES, ---</p> | 1-11 |
| | -/-- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00411

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| X | <p>DATABASE MEDLINE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US NEAL B ET AL: "PROGRESS (perindopril protection against recurrent stroke study): rationale and design: PROGRESS Management Committee 'corrected! 'published erratum appears in J Hypertens 1996 Apr;14(4):535!" XP002071805 see abstract & J HYPERTENS, DEC 1995, 13 (12 PT 2) P1869-73, ENGLAND,</p> | 1-11 |
| X | <p>WO 93 17685 A (MERCK & CO INC) 16 September 1993 see claims</p> | 1-3 |
| X | <p>WO 96 28185 A (PFIZER ;CROPP ANNE B (US); KRASKA ALLEN R (US)) 19 September 1996 see claims</p> | 1-11 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. l. Application No

PCT/FR 98/00411

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9317685 A | 16-09-1993 | AU 686097 B | 05-02-1998 |
| | | CA 2130577 A | 16-09-1993 |
| | | DK 9200258 U | 23-07-1993 |
| | | EP 0643580 A | 22-03-1995 |
| | | ES 2083931 T | 01-05-1996 |
| | | JP 7504659 T | 25-05-1995 |
| | | NO 943353 A | 09-09-1994 |
| | | NZ 249773 A | 26-01-1996 |
| | | US 5686451 A | 11-11-1997 |
| | | ZA 9301714 A | 30-09-1993 |
| WO 9628185 A | 19-09-1996 | CA 2215234 A | 19-09-1996 |
| | | EP 0804229 A | 05-11-1997 |
| | | FI 973691 A | 15-09-1997 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No

PCT/FR 98/00411

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K38/55 //(A61K38/55.31:405)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou a la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X | <p>DATABASE BIOSIS BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US LUCCIONI R ET AL: "An equivalence study of the safety and efficacy of a fixed-dose combination of perindopril with indapamide versus fixed-dose combinations of captopril with hydrochlorothiazide and enalapril with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension" XP002071800 voir abrégé & JOURNAL OF HYPERTENSION, 13 (12 PART 2). 1995. 1847-1851.,</p> <p>---</p> <p>-/--</p> | 1-11 |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

1 Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 juillet 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/07/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherte, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

DD: D ide internationale No

PCT/FR 98/00411

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités. avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| X | <p>DATABASE BIOSIS BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US CHALMERS J ET AL: "Blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke: Rationale and design for PROGRESS" XP002071801 voir abrégé & JOURNAL OF HYPERTENSION, 14 (SUPPL. 2). 1996. S41-S46.,</p> <p>---</p> | 1-11 |
| X | <p>DATABASE BIOSIS BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US CHALMERS J ET AL: "Progress-perindopril protection against recurrent stroke study: Status in July 1996" XP002071802 voir abrégé & JOURNAL OF HYPERTENSION, 14 (SUPPL. 6). 1996. S47-S51.,</p> <p>---</p> | 1-11 |
| X | <p>DATABASE BIOSIS BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US NEAL B ET AL: "Blood pressure lowering in patients with cerebrovascular disease: Results of the PROGRESS (perindopril protection against recurrent stroke study) pilot phase" XP002071803 voir abrégé & CLINICAL AND EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY AND PHYSIOLOGY, 23 (5). 1996. 444-446.,</p> <p>---</p> | 1-11 |
| X | <p>DATABASE MEDLINE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US WHITLOCK G ET AL: "Blood pressure lowering for the prevention of cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. PROGRESS Management Committee. Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study." XP002071804 voir abrégé & CLIN EXP HYPERTENS, JUL-AUG 1997, 19 (5-6) P843-55, UNITED STATES,</p> <p>---</p> <p>-/--</p> | 1-11 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No
PCT/FR 98/00411

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X | <p>DATABASE MEDLINE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US NEAL B ET AL: "PROGRESS (perindopril protection against recurrent stroke study): rationale and design. PROGRESS Management Committee 'corrected! 'published erratum appears in J Hypertens 1996 Apr;14(4):535!" XP002071805 voir abrégé & J HYPERTENS, DEC 1995, 13 (12 PT 2) P1869-73, ENGLAND, ---</p> | 1-11 |
| X | <p>WO 93 17685 A (MERCK & CO INC) 16 septembre 1993 voir revendications ---</p> | 1-3 |
| X | <p>WO 96 28185 A (PFIZER :CROPP ANNE B (US); KRASKA ALLEN R (US)) 19 septembre 1996 voir revendications -----</p> | 1-11 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D ide Internationale No

PCT/FR 98/00411

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 9317685 A | 16-09-1993 | AU 686097 B | 05-02-1998 |
| | | CA 2130577 A | 16-09-1993 |
| | | DK 9200258 U | 23-07-1993 |
| | | EP 0643580 A | 22-03-1995 |
| | | ES 2083931 T | 01-05-1996 |
| | | JP 7504659 T | 25-05-1995 |
| | | NO 943353 A | 09-09-1994 |
| | | NZ 249773 A | 26-01-1996 |
| | | US 5686451 A | 11-11-1997 |
| WO 9628185 A | 19-09-1996 | ZA 9301714 A | 30-09-1993 |
| | | CA 2215234 A | 19-09-1996 |
| | | EP 0804229 A | 05-11-1997 |
| | | FI 973691 A | 15-09-1997 |